

審査の結果の要旨

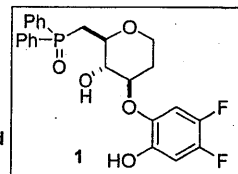
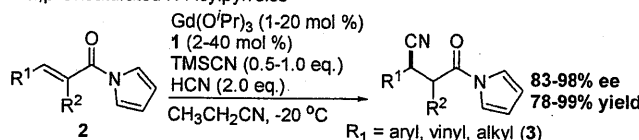
氏名 美 多 剛

美多は「多核希土類不斉触媒を用いた新規反応開発および光学活性医薬品の効率的合成法への適用」というタイトルで以下の研究をおこなった。

【 α,β -不飽和カルボン酸誘導体に対するシアニドの触媒的不斉共役付加反応】

γ -アミノ酪酸(GABA)は中枢神経系で抑制性の神経伝達物質として働き、例えば(S)- β -イソブチル-GABA(プレガバリン)は次世代の抗てんかん薬として注目を集めている。光学活性な β -置換 γ -アミノ酪酸の合成において、 α,β -不飽和カルボン酸誘導体に対するシアニドの触媒的不斉共役付加反応は強力な手法の一つではあるが、これまでの報告例は、Harvard大学のJacobsen教授らが開発した反応例のみで、反応基質も β -アルキル誘導体に限られていた。それに対して美多は、不斉配位子 **1** およびガドリニウムトリノプロポキシドからなる希土類錯体触媒を用いることで、基質一般性の高い α,β -不飽和 *N*-

Scheme 1. Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of Cyanide to α,β -Unsaturated *N*-Acylpyrroles



アシルピロール **2** に対するシアニドの不斉共役付加反応を見出した (Scheme 1)。

本反応を利用して、プレガバ

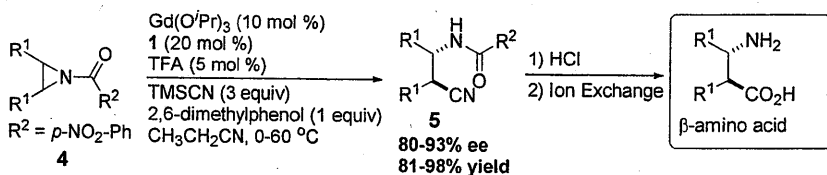
リンをはじめ、様々な γ -アミノ酪酸誘導体の不斉合成法の開発に成功した。

【メソアジリジンに対するシアノ基による触媒的不斉開環反応】

光学活性な β -アミノ酸は生物活性天然物の骨格に数多く見られるキラルユニットであり、特に環状 β -アミノ酸は、シスペンタシン類に代表されるように抗真菌作用を示すなど興味深い生物活性を有している。光学活性な環状 β -アミノ酸の不斉合成法としては、光学分割法のほか、光学活性なアミンを用いジアステレオ選択的に不斉を導入する方法が一般的であり、効率的な触媒的不斉反応の開発は達成されていなかった。美多はメソアジリジンに対してシアニドの不斉開環反応を施し、シアニド部位を加水分解することで、短工程にて効率良く光学活性な *trans*- β -アミノ酸が得られると考え検討を開始した。詳細な検討の結果、上述のガドリニウム錯体触媒を用いることにより、種々のメソ-*p*-ニトロベンゾイルアジリジン **4** のシアニドによる不斉開環反応に成功した(Scheme 2)。

得られた β -アミドニトリル **5** はシアノ基の加水分解、およびアシル基の除去を一挙に行うことで、収率良く β -アミノ酸へと誘導することができた。

Scheme 2. Catalytic Enantioselective Ring-Opening Reactions of meso-*N*-Acylaziridines with TMSCN

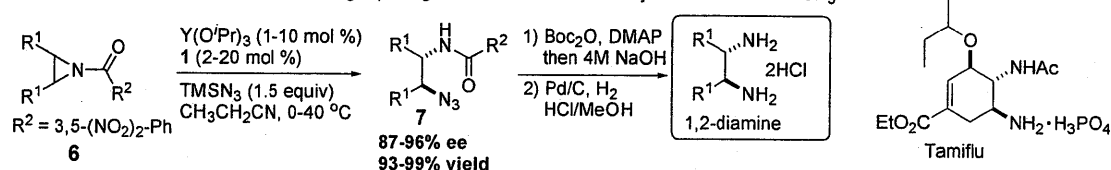


【メソアジリジンに対するアジド基による触媒的不斉開環反応、および抗インフルエンザ薬タミフルの第二世代合成法の開発】

引き続き、共同実験者と共にアジド基(TMSN₃)を用いたメソアジリジンの触媒的不斉開環反応の検討にも取り組み、ガドリニウムに代わり、イットリウム(Y)を中心金属とした場合に、高い選択性、

反応性にて開環体が得られることを見出した (Scheme 3)。さらに、この触媒反応を鍵反応として用いた 1,2-ジアミン、特に抗インフルエンザ薬タミフルの第二世代触媒的不斉合成を達成した。この合成法はシアノホスフェートのアリル転位を鍵工程とするものであり、全体を通して、危険な試薬の使用、および煩雑な操作の回避に成功した合成ルートである。

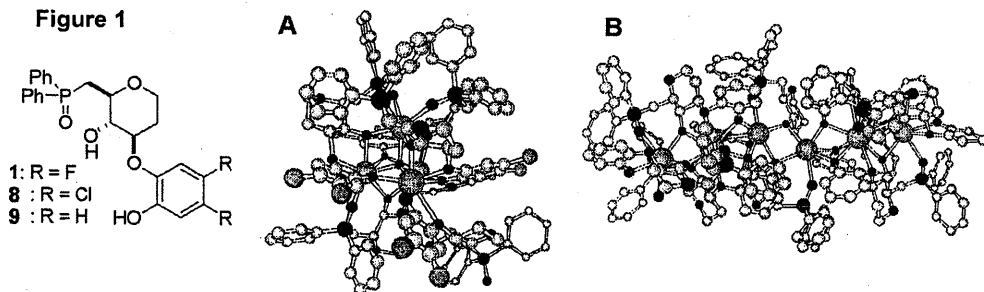
Scheme 3. Catalytic Enantioselective Ring-Opening Reactions of *meso*-*N*-Acylaziridines with TMSN₃



【希土類金属錯体の高次構造変化によるエナンチオ選択性の逆転現象】

上述の不斉触媒の活性種、ならびに本触媒反応の遷移状態を推定すべく、本希土類錯体触媒の単結晶の調製を行い、X線結晶構造解析によりその立体構造を明らかにした。すなわち、Gd(OⁱPr)₃、およびD-グルコース由来の配位子 **8** から錯形成を行い、結晶化溶媒として EtCN/ヘキサンを用いたところ単結晶 **A** が収率 80% で得られた (Figure 1)。X線結晶構造解析の結果、ガドリニウムが4つ、配位子が5つ、および中心に1つの酸素原子を内包する結晶構造(4:5+oxo)であることがわかった。

Figure 1

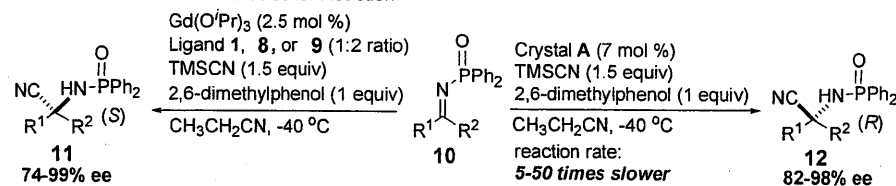


また、La(OⁱPr)₃ と配位子 **9** からは、THF を結晶化溶媒として用いた際に、単結晶 **B** が 47% の収率で得ら

れた (Figure 1)。X線結晶構造解析の結果、ランタン原子が6つ直線的に連なり、8つの配位子と2つの水酸基が配位した結晶構造(6:8)であることがわかった。

得られた結晶を用いて種々の不斉触媒反応を試みたところ、ホスフィノイルケトイミン **10** の不斉 Strecker 反応を行った際に、用いる触媒の高次構造の違いによるエナンチオ選択性の逆転が観測された (Scheme 4)。すなわち、従来の方法に従い、Gd(OⁱPr)₃ と不斉配位子 **1**, **8**, or **9** より系中にて調製したガドリニウム触媒を用いた場合には、(*S*)体のアミノニトリル **11** が高いエナンチオ選択性にて得られたのに対し、結晶 **A** を用いて反応を行ったところエナンチオ選択性が完全に逆転し、逆の絶対立体配置の **12** が高い選択性で得られた。これらの結果は希土類錯体触媒の高次構造が不斉触媒の機能の支配因子となることを示したものである。

Scheme 4. Enantioselective Strecker Reaction



以上の結果は医薬の効率合成に大きく貢献すると同時に、不斉触媒の構造と機能に対しての重要な知見を与えるものであり、博士(薬学)の授与にふさわしいものと結論した。